

***ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT<sub>1</sub> DE LA ANGIOTENSINA. AVANCES.***

\* B. Sosa – Canache, \* R Hernández – Hernández.

**PALABRAS CLAVE:** Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Receptor AT<sub>1</sub>. Receptor AT<sub>2</sub>. Losartán.

**RESUMEN**

Los antagonistas de los subtipos de receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina representan una clase de drogas antihipertensiva muy efectivas y bien tolerada por vía oral. Losartán fue el primer fármaco antagonista AT<sub>1</sub> mercadeado seguido en poco tiempo por valsartán, irbesartán, telmisartán, candesartán, eprosartán y olmesartán. Todas estas drogas comparten la propiedad de bloquear el receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina y en consecuencia relajan el músculo liso vascular. La mayoría de los representantes de este grupo controlan los niveles de presión arterial anormalmente elevados hasta por 24 horas dados una sola vez al día. Esta eficacia antihipertensiva es similar a la observada con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los diuréticos, los calcioantagonistas y los beta-bloqueantes.

**KEY WORDS:** Angiotensin II receptor antagonist. AT<sub>1</sub> receptor. AT<sub>2</sub> receptor. Losartan.

**ABSTRACT**

Angiotensin II receptor blockers represent a class of effective and well tolerated orally active antihypertensive drugs. Losartan was the first drug of this class marketed, shortly followed by valsartan, irbesartan, telmisartan, candesartan, eprosartan, and olmesartan. All this drugs have the common properties of blockade the AT<sub>1</sub> receptor thereby relaxing vascular smooth muscle. Most of the AT<sub>1</sub> receptor blockers in use controlled blood pressure during the 24 hours with once daily dose. The efficacy is similar to angiotensin to converting enzyme inhibitors, diuretics, calcium antagonists and beta-blocking agents.

---

\* Unidad de Farmacología Clínica, Consulta de Hipertensión. Centro de Investigaciones Biomédicas. Decanato de Medicina. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado.

Correspondencia: Unidad de Farmacología Clínica. Ave. Libertador con Ave. Andrés Bello, Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, 3001. Teléfono: +58-251-259 1838. Beatrizasosa7@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La angiotensina II (ANG II) es el péptido efector clave en el sistema renina-angiotensina (SRA) el cual cumple un papel central en el desarrollo de la hipertensión arterial. Este sistema participa en la regulación de la presión arterial y en el mantenimiento de la homeostasis de los fluidos y electrolitos. La mayoría de los efectos cardiovasculares de la ANG II son mediados a través de los receptores AT<sub>1</sub>. El bloqueo selectivo de este subtipo de receptor no solo inhibe la vasoconstricción y la proliferación de la pared vascular sino que además provoca un aumento compensatorio de los niveles de la ANG II. Este incremento en los niveles de la ANG II podría conferir propiedades farmacológicas adicionales a los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), por la estimulación del subtipo de AT<sub>2</sub>. Este último subtipo de receptor media acciones de ANG que son totalmente opuestas a las mediadas a través del receptor AT<sub>1</sub>, como son vasodilatación y acciones antiproliferativas sobre el músculo liso vascular y cardíaco.<sup>1,2,3,4</sup>

El losartán fue el primer ARA desarrollado de larga duración de acción y oralmente activo y también fue el primer ARA aprobado para su uso en el manejo de la hipertensión arterial,<sup>5</sup> seguido por valsartán, irbesartán, telmisartán, candesartán, eprosartán y más recientemente, olmesartán.<sup>6,7</sup> Las interferencias en el SRA es una vía eficaz y segura para reducir la presión arterial, inicialmente salieron al mercado los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales son fármacos muy usados en el manejo del paciente hipertenso. Los principales efectos adversos observados con los IECA son la tos y el angioedema, los cuales se ven con una frecuencia entre 5 a 10 % de los pacientes tratados con estas drogas.<sup>8</sup> Con los ARA se presenta una menor incidencia de esos efectos adversos.

## Receptores de la angiotensina II

La angiotensina II (ANG II) ejerce sus efectos por estimular receptores que están presentes en la membrana celular de varios órganos. Estudios de radioligando han caracterizado varios subtipos de receptores para la ANG principalmente, tipo 1 y 2 (receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>). La activación de receptores AT<sub>1</sub> conduce a vasoconstricción, estimulación de la liberación de las catecolaminas y de la hormona antidiurética; y producción de sed, además promueve el crecimiento o proliferación de la pared vascular y del tejido cardíaco,<sup>9</sup> todos estos efectos son bloqueados por los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina (ARA). Estudios experimentales han mostrados interesantes diferencia en la propiedades de unión entre los diferentes ARA.<sup>10,11</sup> Candesartán tiene una muy alta afinidad por el receptor AT<sub>1</sub> en comparación con los restantes ARA. Asimismo, candesartán, irbesartán, telmisartán, el metabolito del losartán y olmesartán bloquean el receptor AT<sub>1</sub> con un antagonismo no competitivo, por el contrario, losartán, valsartán y eprosartán son antagonistas competitivos. Adicionalmente, eprosartán difiere de los restantes ARA por proveer una inhibición simultánea del SRA y del sistema nervioso simpático, como se demostró en ratas descerebradas.<sup>12</sup> La importancia clínica de estas diferencias farmacodinámicas aún está por establecerse.

En contraste, con el subtipo AT<sub>1</sub>, el papel fisiológico del receptor AT<sub>2</sub> aún es un enigma. Este subtipo se expresa altamente en tejidos fetales mientras que su expresión disminuye dramáticamente después del nacimiento. Los receptores AT<sub>2</sub> se re-expresan durante situaciones de estrés en el animal adulto, después de injurias vasculares o cardíacas, durante la cicatrización de heridas y en la obstrucción renal. Esto sugiere un papel para este receptor en el remodelado tisular (efecto antiproliferativo) crecimiento y/o desarrollo (tabla 1, cuadro comparativo).<sup>13,14</sup>

**Tabla 1**  
**Acciones mediadas por la angiotensina en los receptores AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>**

Angiotensina II en el receptor AT <sub>1</sub>	Angiotensina II en el receptor AT <sub>2</sub>
Vasoconstricción	Vasodilatación vía bradicinina y óxido nítrico.
Producción y liberación de aldosterona	Efecto antiproliferativo
Reabsorción tubular de sodio	Desarrollo y diferenciación embriogénica
Hipertrofia del corazón	Estimulación de la apoptosis
Proliferación del músculo liso vascular	Crecimiento de las células endoteliales
Aumenta la liberación de las catecolaminas (central y periférico)	
Liberación de vasopresina	
Sed	
Vasoconstricción renal y reducción del flujo sanguíneo renal	
Inhibición de la liberación de renina	

## Antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub>

El primer antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA) químicamente útil, activo por vía oral fue el losartán seguido por otros ARA actualmente con uso clínico o en investigación.<sup>5</sup> Todos ellos tienen alta afinidad y no tienen efecto agonista por el subtipo de receptor AT<sub>1</sub> y no se unen al subtipo AT<sub>2</sub> receptor cuando se administran a las dosis clínicas recomendadas. Además, existen inhibidores específicos, para uso experimental, que no se unen al receptor AT<sub>2</sub>.<sup>15</sup>

Los ARA reducen la presión arterial porque disminuyen la resistencia vascular periférica; la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco no son significativamente modificados por estos antagonistas.<sup>16</sup> La reducción de la resistencia vascular periférica se debe a la inhibición del efecto vasoconstrictor directo de la ANG II, la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático, la

disminución de la síntesis y liberación de la aldosterona y de la reabsorción de sodio, todos son efectos mediados por la ANG II. A esto se debe añadir, que los ARA se han descrito como sensibilizadores de los barorreceptores, que estimulan la liberación de prostaciclina y a largo plazo ocasionan reducción del efecto proliferativo (efecto antiproliferativo).<sup>6</sup>

## Farmacocinética

Los diferentes antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina (ARA) en uso clínico comparten en esencia las mismas características farmacocinéticas con muy pocas diferencias entre ellos; por ejemplo, difieren en términos de la biodisponibilidad oral, porcentaje de absorción, metabolismo, vía de excreción y duración de la vida media de eliminación.<sup>7,9,17</sup> En la tabla 2 se resumen las características farmacocinéticas de algunos de los ARA actualmente en uso clínico.

**Tabla 2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de los antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> en uso clínico.**

Fármaco	Metabolito activo	Biodisponibilidad (%)	Efecto de los alimentos	Vida media de eliminación (h)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Principal ruta de eliminación
Losartán	EXP-3174	33	Mínimo	2 horas para losartán; 6-9 para su metabolito activo*	98,7	Metabolismo (70-80 %)
Valsartán	Ninguno	25	Importante	6	95	Metabolismo (70-80 %)
Irbesartán	Ninguno	60 – 80	Ninguno	11 – 15	90	Metabolismo (70-80 %)
Eprosartán	Ninguno	13	Mínimo	5 – 9	98	Rinón
Telmisartán	Ninguno	40 – 60	Mínimo	24	> 98	Metabolismo (< 90 %)
Candesartán cilexetil♣	Candesartán	15	Ninguno	9	> 90	Renal (40%) Y metabolismo (40%)

\*Metabolito activo del losartán, EXP-3174, comprende □ de la droga activa.

♣Candesartán cilexetil, la prodroga, es completamente convertido a candesartán durante la absorción gastrointestinal.

## Indicaciones clínicas aprobadas por la FDA

Todos los ARA están aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial solos o en combinación con otros fármacos antihipertensivos. Losartán es el único ARA aprobado para reducir el

riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. Los ARA han sido estudiados en pacientes con diabetes mellitus y microalbuminuria o nefropatías. Tanto el losartán como el irbesartán tienen indicaciones adicionales en la nefropatía diabética en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, valsartán además de estar aprobado para la hipertensión está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca que no toleran los IECA.<sup>18,19,20</sup>

### Efectos adversos

Los ARA tienen baja incidencia de efectos adversos, incluso en el paciente anciano. Frecuentemente, el perfil de efectos adversos es similar al visto con placebo. Entre los efectos adversos se han descrito: cefalea, infecciones respiratorias altas, mareos, astenia/fatiga, infecciones virales, tos y diarrea. La tos, principal efecto adverso de los IECA, ocurre con menor frecuencia que con la terapia con IECA y el angioedema es aún más infrecuente. Los ARA no modifican la tolerancia a la glucosa ni los niveles de colesterol ni triglicéridos. Estos fármacos están contraindicados en la embarazada.<sup>7,9,17,21</sup>

### Conclusiones

Los ARA son una nueva clase de drogas usadas para tratar la hipertensión. Ellos son efectivos para reducir la presión arterial sistólica y diastólica de suave a moderada en cerca del 40 % de los pacientes hipertensos tratados con ellos como monoterapia pero su eficacia antihipertensiva se incrementa hasta en un 60-70 % cuando se usan combinados con diuréticos a bajas dosis. Su eficacia antihipertensiva es comparable a la de los IECA, beta-bloqueantes y calcioantagonistas cuando se usan como monoterapia. Aún queda por determinar si las diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas entre los diferentes ARA provean un impacto clínico significativo sobre la reducción de la presión arterial o sus consecuencias a largo plazo como el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BOOZ GW, BAKER KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension* 28: 635 – 640. 1996.
2. FORD WR, CLANACHAN AS, JUGDUTT BL. Opposite effects of angiotensin receptors AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors on recovery of mechanical function after ischemia-reperfusion in isolated working rats heart. *Circulation*; 94: 3087 – 3089. 1996.
3. DZAU VJ et al. Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research. *J Hypertens*, 12: S1 – S5. 1994.
4. SOSA-CANACHE B et al. Role of bradykinins and nitric oxide in the AT<sub>2</sub> receptor-mediated hypotension. *J Hum Hyperten* 14(Suppl 1): S93 – S99. 2002.
5. GANSEVOOR RT et al. Effects of the angiotensin II antagonists losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 12: S37 – S42. 1994.
6. DE GASPARRO M et al. Characteristics of angiotensin II receptor and their role in cell and organ physiology. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology; Diagnosis and Management*. Second edition. Raven Press Thd, New York, 1695 – 1720. 1995.
7. ALLERMAN A, FURMAGA E. VA/DoD Drug Class Review: Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs). Internet. 1 – 33 April 2004.
8. ISRAELLI ZH, HALL WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Inter Med* 117: 234 – 242. 1992.
9. TIMMERMANS PBMW et al. Angiotensin II receptors and functional correlates: *Am J Hypertens* 5: 221S – 234S. 1992.
10. VANDERHEYDEN PML et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT<sub>1</sub>-receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT<sub>1</sub>-receptors. *Br J Pharmacol* 126: 1057 – 1065. 1999.
11. OPARIL S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hipertens* 13: 18S – 24S. 2000.

12. OHLSTEIN E et al. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunction angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 55: 244 – 251. 1997.
13. HEIN L et al. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin II type-2 receptor in mice. *Nature* 377: 744 – 747. 1995
14. ICHIKI T et al. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lack angiotensin II type-2 receptor. *Nature* 377: 748 – 750. 1995.
15. SIRAGY, HM. The role of the AT<sub>2</sub> receptor in hypertension. *Am J Hypertens* 13: 62S – 67S. 2000.
16. WONG PC et al. Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: studies with EXP9270 and DuP 753. *Hypertension* 15: 823 – 834. 1990.
17. R HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ et al. Angiotensin II receptor antagonist role in arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 16(Suppl 1): S93 – S99. 2002.
18. DAHLÖF B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359: 995 – 1003. 2002.
19. ABBOT KC et al. What have we learned from the current trials? *Med Clin North Am.* Jan 88(1): 189 – 207. 2004.
20. PFEFFER MA et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J.* 140(5): 727 – 50. 2000.
21. RAKE EC et al. Quality of life and cough on antihypertensive treatment: a randomized trial of eprosartan, enalapril and placebo. *J Hum Hypertens* 15(12): 863 – 7. 2001.